

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0000053543	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04918	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12.05.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15.05.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C227/38		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  26.09.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  02.06.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Fritz, M Tel. +49 89 2399-2792 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-12 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-10 eingegangen am 13.01.2004 mit Schreiben vom 13.01.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung                |   |
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche 1-10<br>Nein: Ansprüche   |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche<br>Nein: Ansprüche 1-10   |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-10<br>Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- D1: EP-A-1 046 391 (BASF AG) 25. Oktober 2000 (2000-10-25) in der Anmeldung erwähnt
- D2: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 350 (C-387), 26. November 1986 (1986-11-26) & JP 61 151158 A (TAOKA CHEM CO LTD), 9. Juli 1986 (1986-07-09)

Die vorliegende Anmeldung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der allgemeinen Formel I (Ansprüche 1-10).

Beispiel 1, und das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen 2) bis 5) sowie 7) und 8) gemäß Beispiel 4 von D1 sind dem anmeldungsgemäßen analoge Prozesse.

Im anmeldungsgemäßen Verfahren wird zur Aufarbeitung des Rohprodukts dieses kristallisiert, während das gemäß D1 erhaltene Rohprodukt lediglich gewaschen wird.

Der Gegenstand der Ansprüche ist demzufolge neu (Artikel 33(2) PCT).

Die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung bestand darin, ein alternatives Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern bereitzustellen, in der das gewünschte Produkt farblos und in hoher Reinheit, d.h. ohne Rhodaminverunreinigungen erhalten wird.

Als nächster Stand der Technik ist D1 anzusehen.

Um die anmeldungsgemäße Aufgabe zu lösen, mußte ein Fachmann, dem D1 bekannt war, lediglich die Aufarbeitung des hergestellten Produktes modifizieren. Ein Kristallisierungsschritt ist in D1 zwar nicht expressis verbis vorgeschlagen, allerdings ist die Kristallisation eines Rohproduktes als eine jedem Fachmann geläufige alternative Aufarbeitungsmethode anzusehen.

Somit genügt der Gegenstand der anmeldungsgemäßen Ansprüche 1-10 nicht den Erfordernissen des Artikels 33(3) PCT, da das anmeldungsgemäße Verfahren nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Von dem in japanischer Sprache abgefaßten Dokument D2 liegt zur Zeit keine Übersetzung in eine der Amtssprachen des Europäischen Patentamts vor, jedoch ist der Derwent-Inhaltangabe dieses Dokuments zu entnehmen, daß zur Reinigung von Verbindungen, welche unter die anmeldungsgemäße Formel IV fallen, Aktivkohle eingesetzt wird. In einer sich eventuell anschließenden europäischen Phase der Prüfung würde der Anmelder aufgefordert werden, eine Übersetzung dieses Dokumentes einzureichen, da dieses als für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit relevant anzusehen ist.

Darüber hinaus werden die folgenden Beanstandungen erhoben:

Die in der Beschreibung angegebene Definition von "Cycloalkyl" unterscheidet sich erheblich von dem, was ein fachkundiger Leser darunter verstehen würde, d.h. unsubstituiertes und unverzweigtes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl usw.

Ein solcher Widerspruch zwischen Ansprüchen und Beschreibung stellt einen Verstoß gegen Artikel 6 PCT dar.

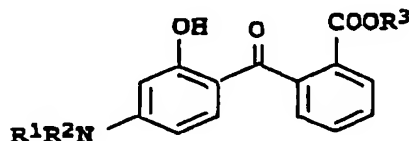
Obigem Einwand könnte dadurch begegnet werden, indem die auf Seite 4, Zeilen 26-39 angegebene Definition in Anspruch 1 übernommen wird.

Die Beschreibung wurde nicht an die geänderten Ansprüche angepaßt (Art. 6 PCT).

## Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/04918

## neue Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der Formel I,



I

- in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

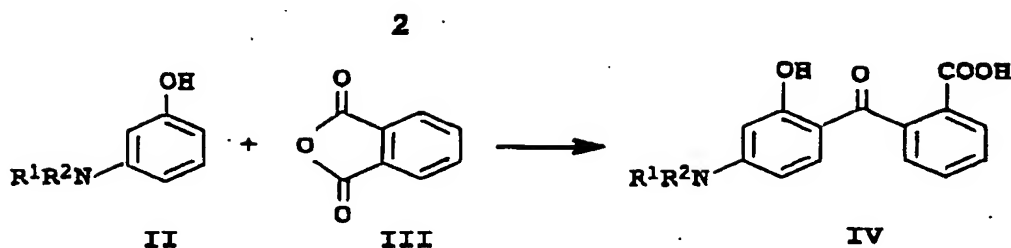
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl und Cyclodecyl;

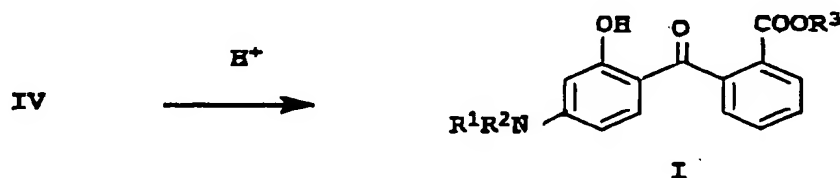
- R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl und Cyclodecyl

durch

- I. Umsetzung von 3-N,N-Dialkylaminophenol der Formel II, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben genannte Bedeutung haben, mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV und



II. anschließende Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV mit einem C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkohol oder einem cyclischen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I,



dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel I kristallisiert und die Kristalle in einer weiteren verfahrensstufe III durch Behandlung mit einem Adsorbens und/oder durch Destillation aufreinigt.

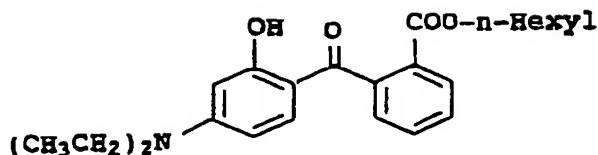
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Adsorbens um Stoffe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aktivkohlen, Aluminiumoxiden, Zeolithen und Kieselgelen handelt.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Veresterung in der Verfahrensstufe II in Gegenwart von Schwefelsäure als Katalysator erfolgt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I weniger als 10 ppm Rhodamin enthält.

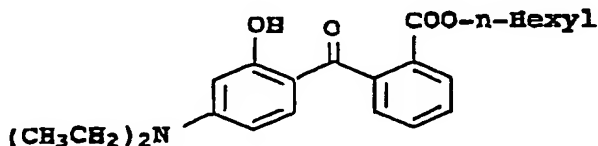
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Benzoesäureester um 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia handelt.

3



Ia

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verfahrensstufe III als Adsorbens Aktivkohle oder Kieselgel verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verfahrensstufe III der Ester durch Behandlung mit Aktivkohle und anschließender Destillation aufgereinigt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verfahrensstufe III
- a. den Ester in einem unpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C löst,
- b. diese Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 100°C leitet,
- c. den Ester nach Passieren des Korn-Aktivkohlebetts destillativ vom Lösungsmittel abtrennt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel im Verfahrensschritt IIIa Cyclohexan oder Toluol verwendet.
10. Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoessäure-n-hexylester der Formel Ia

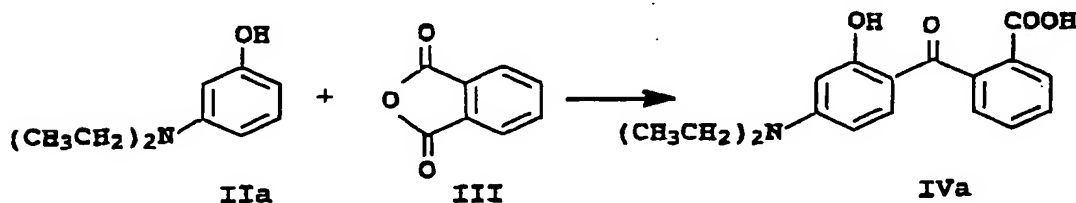


Ia

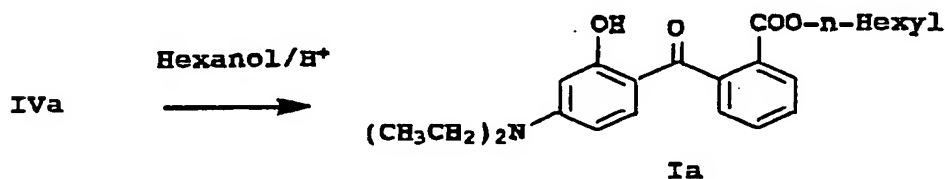
durch

4

- I. Umsetzung von 3-N,N-Diethylaminophenol der Formel IIa mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa,



- II. Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa in Hexanol in Gegenwart von Schwefelsäure zum 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia



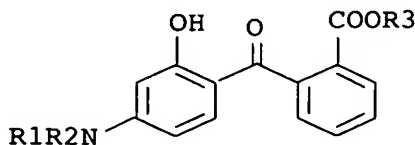
und Isolierung des n-Hexylesters Ia in kristalliner Form,

III.

- a. Lösen des n-Hexylesters Ia in Toluol oder Hexanol bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C,
- b. Dosierung dieser Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett oder ein Kieselgelbett bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C und
- c. anschließende Isolierung des n-Hexylesters durch destillative Abtrennung des Toluols und/oder Hexanols.

## New Claims:

1. A process for the preparation of 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic esters of the formula I,



I

in which the substituents, independently of one another, have the following meanings:

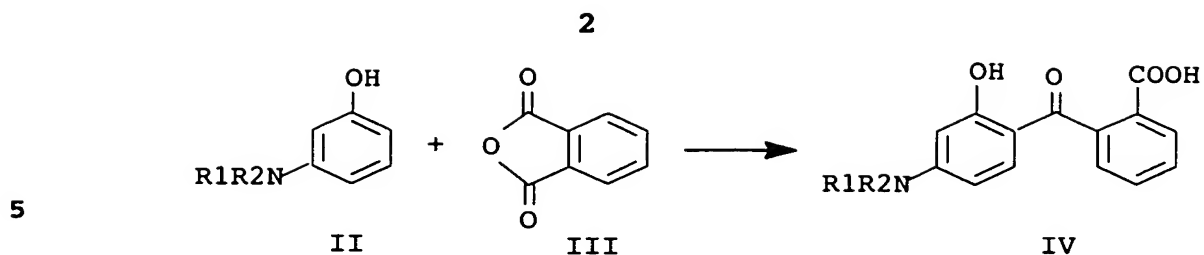
R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>

are C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 1-methylcyclopropyl, 1-ethylcyclopropyl, 1-propylcyclopropyl, 1-butylcyclopropyl, 1-pentacyclopropyl, 1-methyl-1-butylcyclopropyl, 1,2-dimethylcyclopropyl, 1-methyl-2-ethylcyclopropyl, cyclooctyl, cyclooctyl and cyclodecyl;

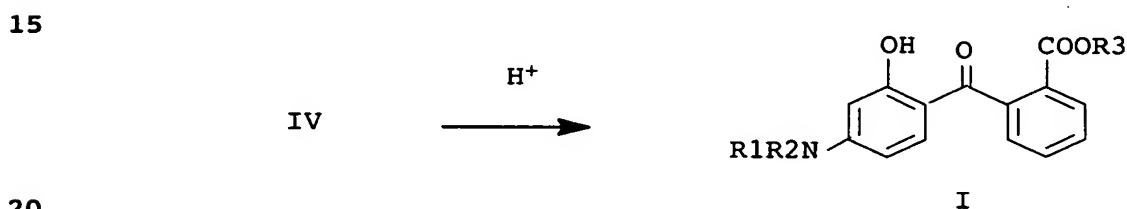
R<sup>3</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-cycloalkyl selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 1-methylcyclopropyl, 1-ethylcyclopropyl, 1-propylcyclopropyl, 1-butylcyclopropyl, 1-pentacyclopropyl, 1-methyl-1-butylcyclopropyl, 1,2-dimethylcyclopropyl, 1-methyl-2-ethylcyclopropyl, cyclooctyl, cyclooctyl and cyclodecyl

by

- I. reaction of 3-N,N-dialkylaminophenol of the formula II, in which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings given above, with phthalic anhydride of the formula III to give 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid of the formula IV and



10 II. subsequent esterification of the 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid of the formula IV formed in stage I with a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alcohol or a cyclic C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-alcohol in the presence of an acidic catalyst to give the 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic ester of the formula I,

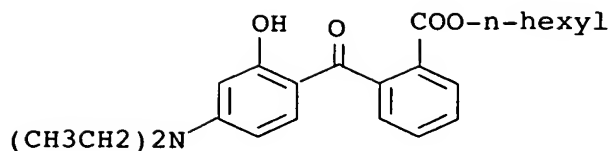


which comprises crystallizing the ester of the formula I formed and purifying the crystals in a further process stage III by treatment with an adsorbent and/or by distillation.

- 25 2. A process as claimed in claim 1, wherein the adsorbent is a substance chosen from the group consisting of activated carbons, aluminum oxides, zeolites and silica gels.
- 30 3. A process as claimed in claim 1 or 2, wherein the esterification in the process stage II is carried out in the presence of sulfuric acid as catalyst.
- 35 4. A process as claimed in any of claims 1 to 3, wherein the 2-(4-N,N-dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic ester of the formula I formed comprises less than 10 ppm of rhodamine.
- 40 5. A process as claimed in any of claims 1 to 4, wherein the benzoic ester is n-hexyl 2-(4-N,N-diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoate of the formula Ia

3

5

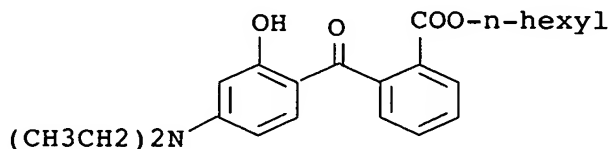


Ia

6. A process as claimed in any of claims 1 to 5, wherein, in the process stage III, the adsorbent used is activated carbon or silica gel.
7. A process as claimed in claim 6, wherein, in process stage III, the ester is purified by treatment with activated carbon and subsequent distillation.
8. A process as claimed in claim 7, wherein, in the process stage III
  - a. the ester is dissolved in a nonpolar solvent at a temperature in the range from 10°C to 100°C,
  - b. this solution is passed over a granular activated carbon bed at a temperature in the range from 20°C to 100°C,
  - c. the ester, after passing through the granular activated carbon bed, is separated off from the solvent by distillation.
9. A process as claimed in claim 8, wherein the solvent used in the process step IIIa is cyclohexane or toluene.
10. A process for the preparation of n-hexyl 2-(4-N,N-diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoate of the formula Ia

35

40



Ia

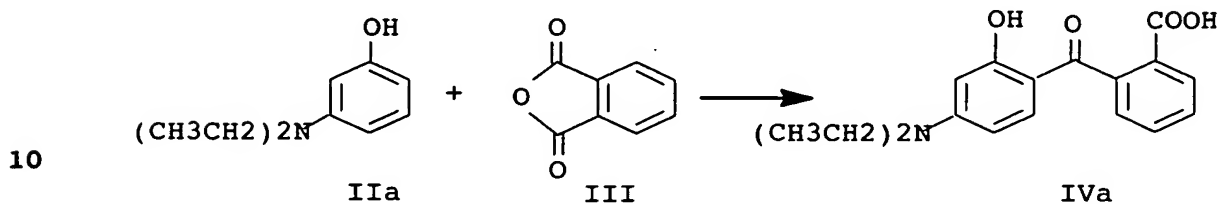
by

45

## 4

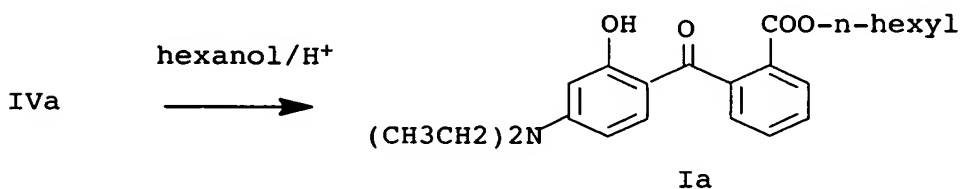
- I. reaction of 3-N,N-diethylaminophenol of the formula IIa with phthalic anhydride of the formula III to give 2-(4-N,N-diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid of the formula IVa,

5



- 15
- II. esterification of the 2-(4-N,N-diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoic acid of the formula IVa formed in stage I in hexanol in the presence of sulfuric acid to give n-hexyl 2-(4-N,N-diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoate of the formula Ia

20



25

and isolation of the n-hexyl ester Ia in crystalline form,

30

## III.

- a. dissolution of the n-hexyl ester Ia in toluene or hexanol at a temperature in the range from 25°C to 50°C,
- 35
- b. metering of this solution over a granular activated carbon bed or a silica gel bed at a temperature in the range from 25°C to 50°C and
- c. subsequent isolation of the n-hexyl ester by separating off the toluene and/or hexanol by distillation.
- 40

45